



Transplante de Medula Óssea em Doenças Falciformes

Belinda P. Simões

Faculdade de Medicina Ribeirão Preto

Universidade de São Paulo



Simpósio Regional sobre Medicina Translacional

02/12/2011- FAPESP - São Paulo



Transplante alogênico de MO

- Utilizado no tratamento especialmente de doenças neoplásicas hematológicas como as leucemias e linfomas
- Utilizado também em doenças não neoplásicas hematológicas como as falências de medula óssea



Transplante de Medula Óssea

- Resgate da hematopoese com Células Tronco Hematopoéticas normais
- Dose máxima tolerada de radioterapia e quimioterapia para eliminação de doença neoplásica

Restituir tecido hematopoético

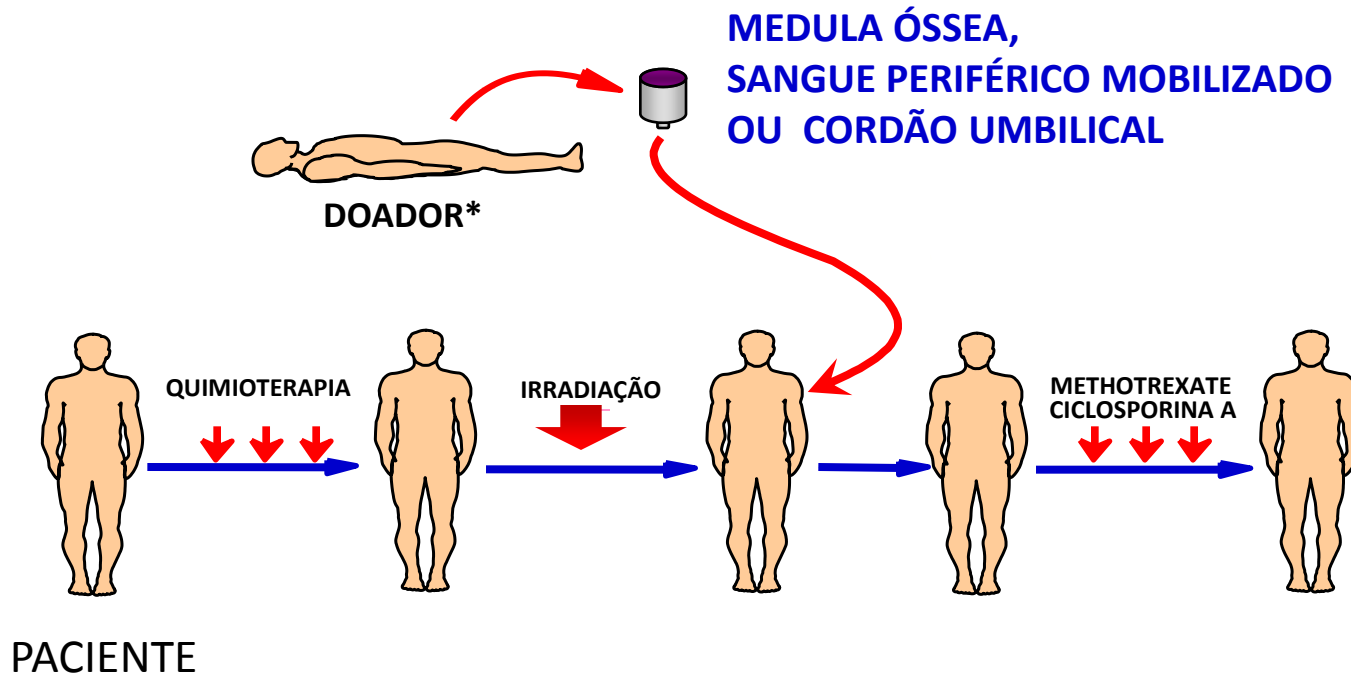
Falências medulares

Hematopoese Ineficaz

Quimioterapia em doses letais

Doenças neoplásicas

Transplante Alogênico de MO



*Doador familiar: irmãos

*Doador não familiar: doadores voluntários



Transplante de Medula Óssea

Quimioterapia

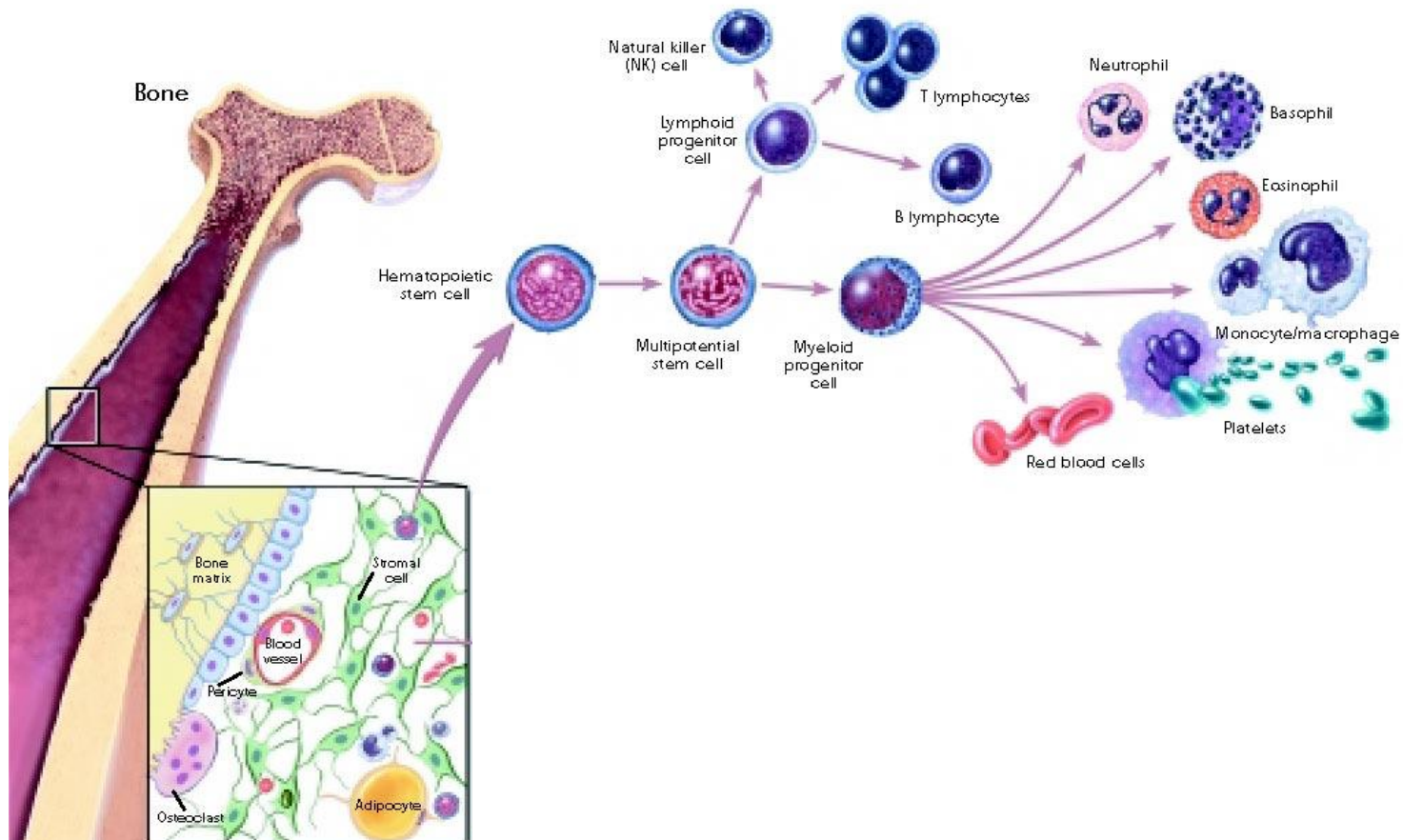
Infusão da MO

Fase de aplasia (imunossupressão)

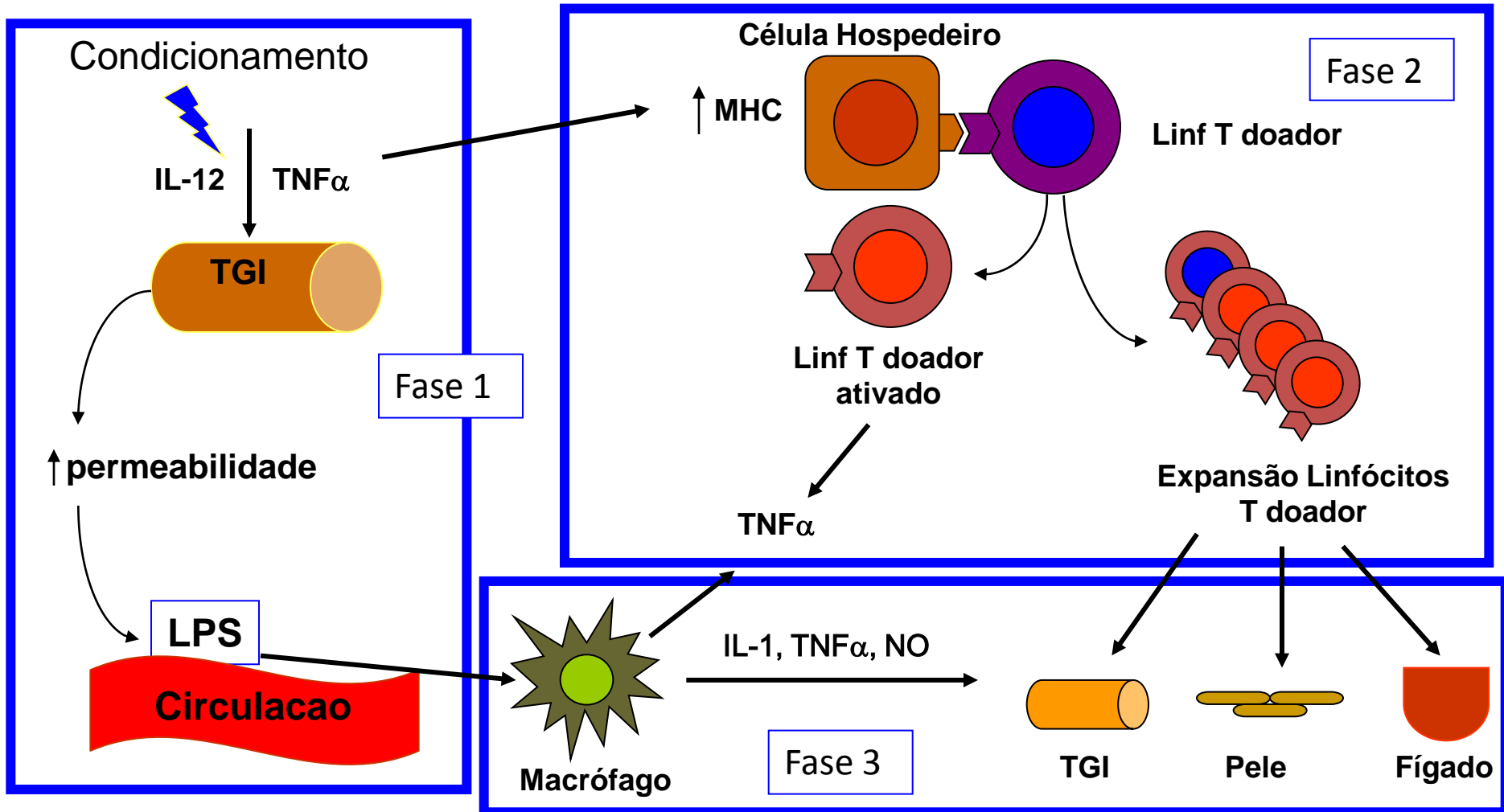
Recuperação da MO

Tolerância Imunológica

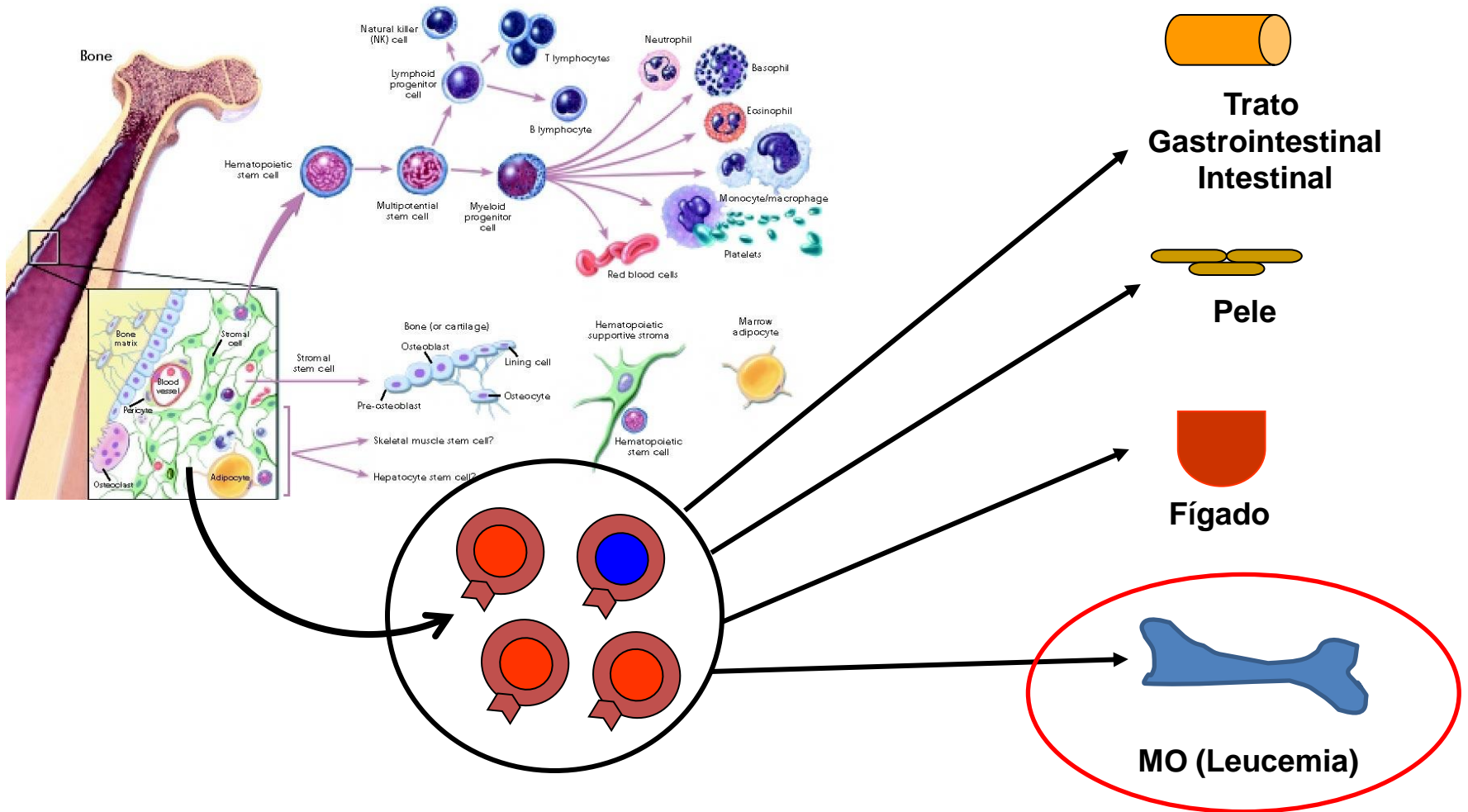
Imunologia do TMO



Doença do Enxerto versus Hospedeiro aguda



Imunologia do TMO

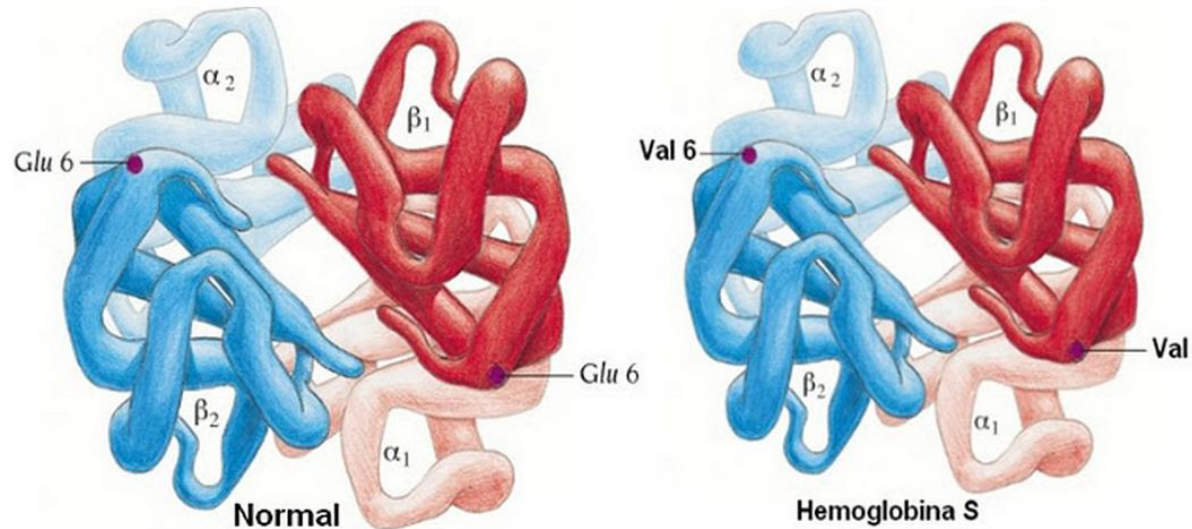


Expansão dos linfócitos T do doador

Efeito enxerto vs. tumor

As hemoglobinas humanas

- As hemoglobinas normais humanas são constituídas por um conjunto de 4 cadeias de globina
 - 2 α e 2 β = Hb A
 - 2 α e 2 δ = Hb A2
 - 2 α e 2 γ = Hb F
- Nas doenças falciformes a cadeia beta da globina tem uma mutação de ponto levando à troca de um aminoácido (beta S ou hemoglobina S).





Doença Falciforme no Brasil

- Doença hereditária monogênica mais comum do Brasil ocorrendo, predominantemente, entre afro-descendentes.
 - **Traço falciforme 4 % da população geral brasileira e 6% a 10% dos afro-descendentes**
 - **Calcula-se por ano no país cerca de 3.500 nascidos vivos com Doença Falciforme e 200.000 Portadores de Traço**
 - **Estima-se que existam 20 a 30 mil brasileiros portadores da doença falciforme (DF)**
- Problema de saúde pública no Brasil

As Hemoglobinopatias

Nascimentos anuais de crianças com hemoglobinopatias no mundo

Hemoglobinopatia	No. de nascimentos/ano
Anemia Falciforme (SS)	217.331
Hemoglobinopatia SC	54.736
S β talassemia	11.074
β talassemia maior	22.989
HbE β talassemia	19.128
Doença por HbH	9.568
Hidropsia fetal (Hb Barts)	5.183

As Hemoglobinopatias

Nascimentos anuais de crianças com hemoglobinopatias no mundo

Hemoglobinopatia	No. nascimentos/ano
Anemia Falciforme (SS)	217.331
Hemoglobinopatia SC	54.736
S β talassemia	11.074
β talassemia maior	22.989
HbE β tal	19.128
Doença do HbH	9.568
Hidropsia fetal (Hb Barts)	5.183

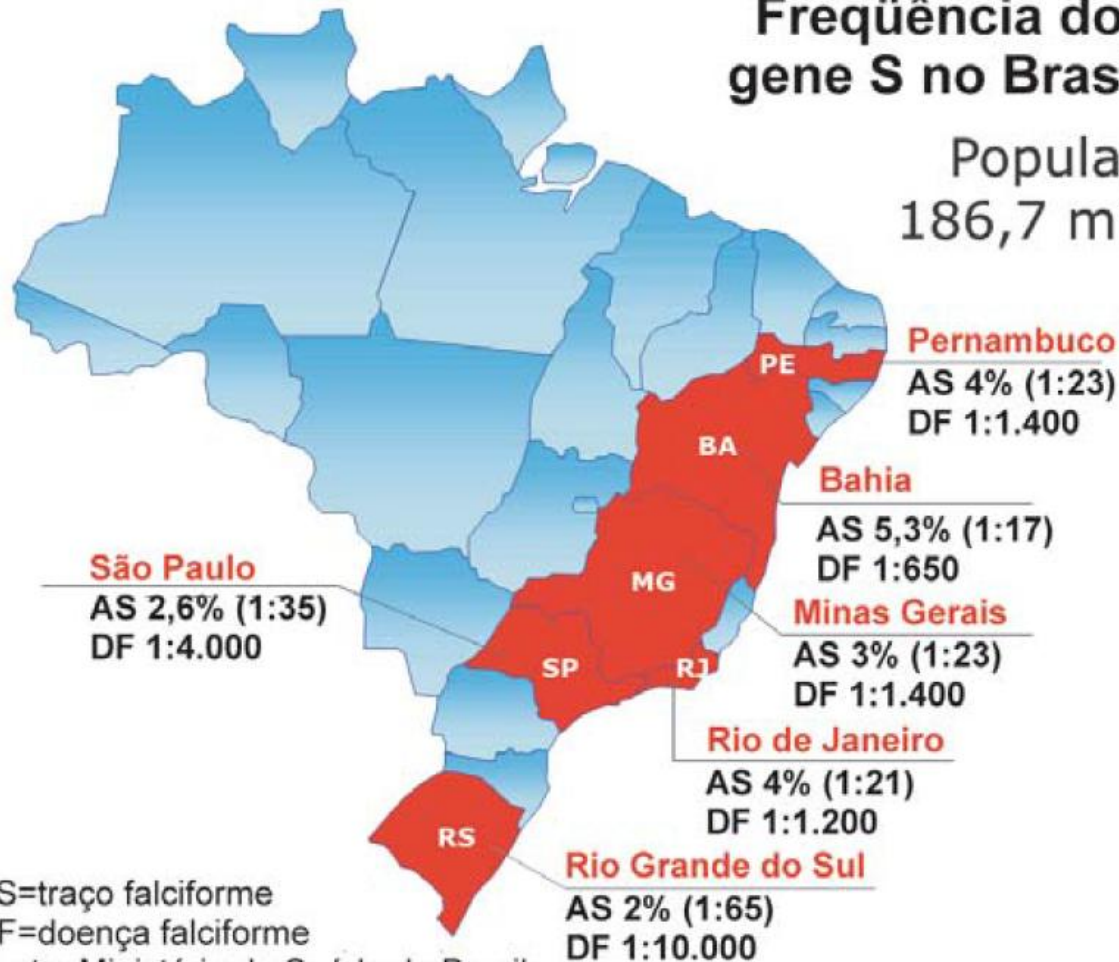
83,2% doenças falciformes



Gene S no Brasil

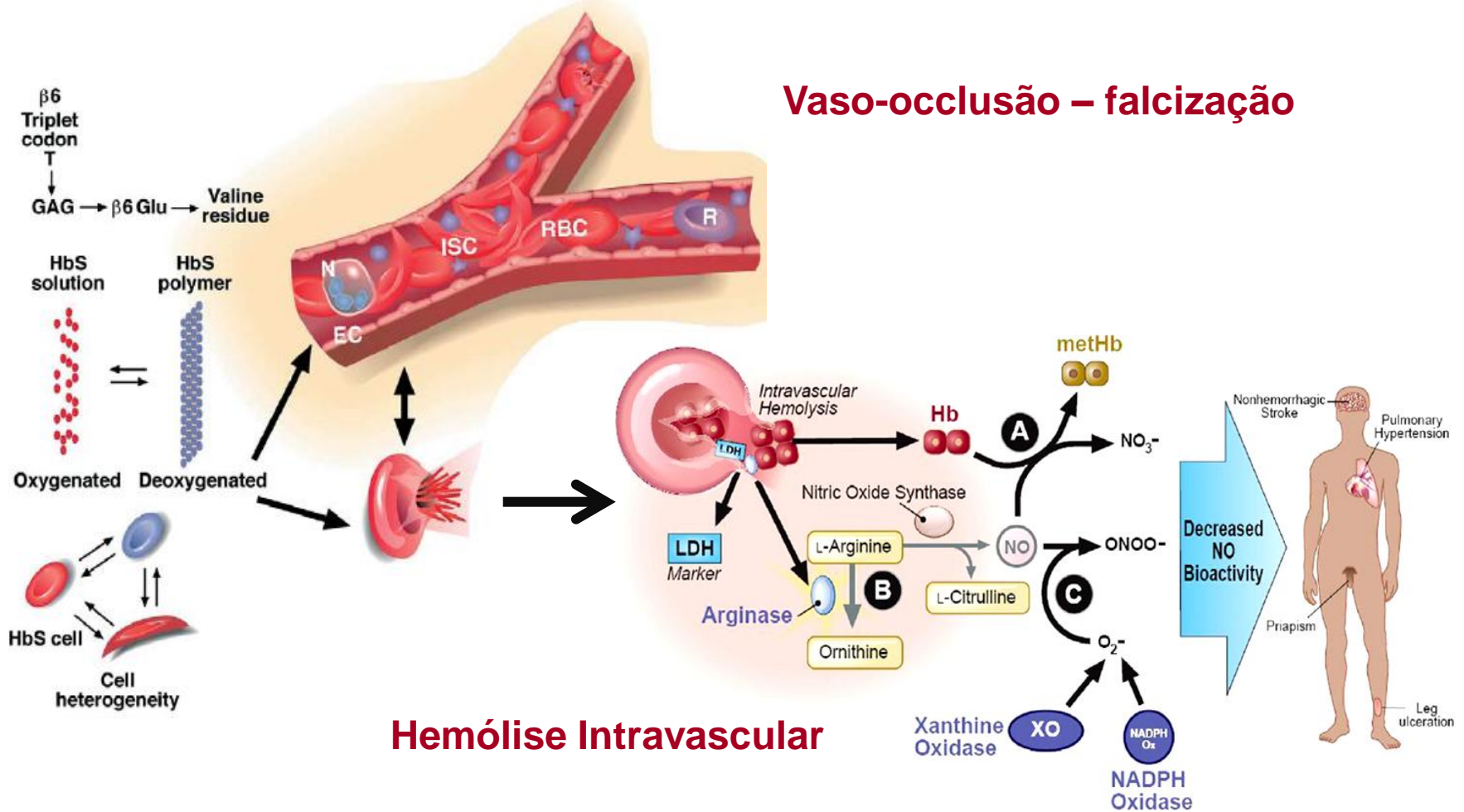
Freqüência do gene S no Brasil

População
186,7 milhões



AS=traço falciforme
DF=doença falciforme
Fonte: Ministério da Saúde do Brasil

Fisiopatologia



Manifestações Clínicas

▶ **Complicações Neurológicas**

- ▶ Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
- ▶ Acidente Vascular Cerebral hemorrágico
- ▶ Aneurismas
- ▶ Síndrome Moyamoya
- ▶ Infarto cerebral silencioso
- ▶ Isquemia cerebral transitória
- ▶ Velocidade elevada no Doppler transcraniano
- ▶ Crises epiléticas

▶ **Complicações oftalmológicas**

- ▶ Glaucoma
- ▶ Retinopatia proliferativa
- ▶ Hemorragia vítrea
- ▶ Descolamento de retina

▶ **Complicações Cardíacas**

- ▶ Cardiomegalia
- ▶ Cardiomiopatia
- ▶ Insuficiência cardíaca congestiva
- ▶ Prolapso de válvula mitral
- ▶ Hipertensão arterial

▶ **Complicações esplenicas**

- ▶ Infarto esplênico agudo
- ▶ Asplenia funcional
- ▶ Hiperesplenismo
- ▶ Sequestro esplênico agudo

▶ **Complicações Pulmonares**

- ▶ Síndrome torácica aguda
- ▶ Hipertensão pulmonar

▶ **Complicações hepatobiliares**

- ▶ Colecistite
- ▶ Colelitíase
- ▶ Sequestro hepático
- ▶ Colestase intrahepática
- ▶ Hepatite viral

▶ **Complicações renais e genito-urinárias**

- ▶ Insuficiência renal aguda
- ▶ Insuficiência renal crônica
- ▶ Hematúria
- ▶ Priapismo
- ▶ Síndrome Nefrótica/proteinúria
- ▶ Pielonefrite

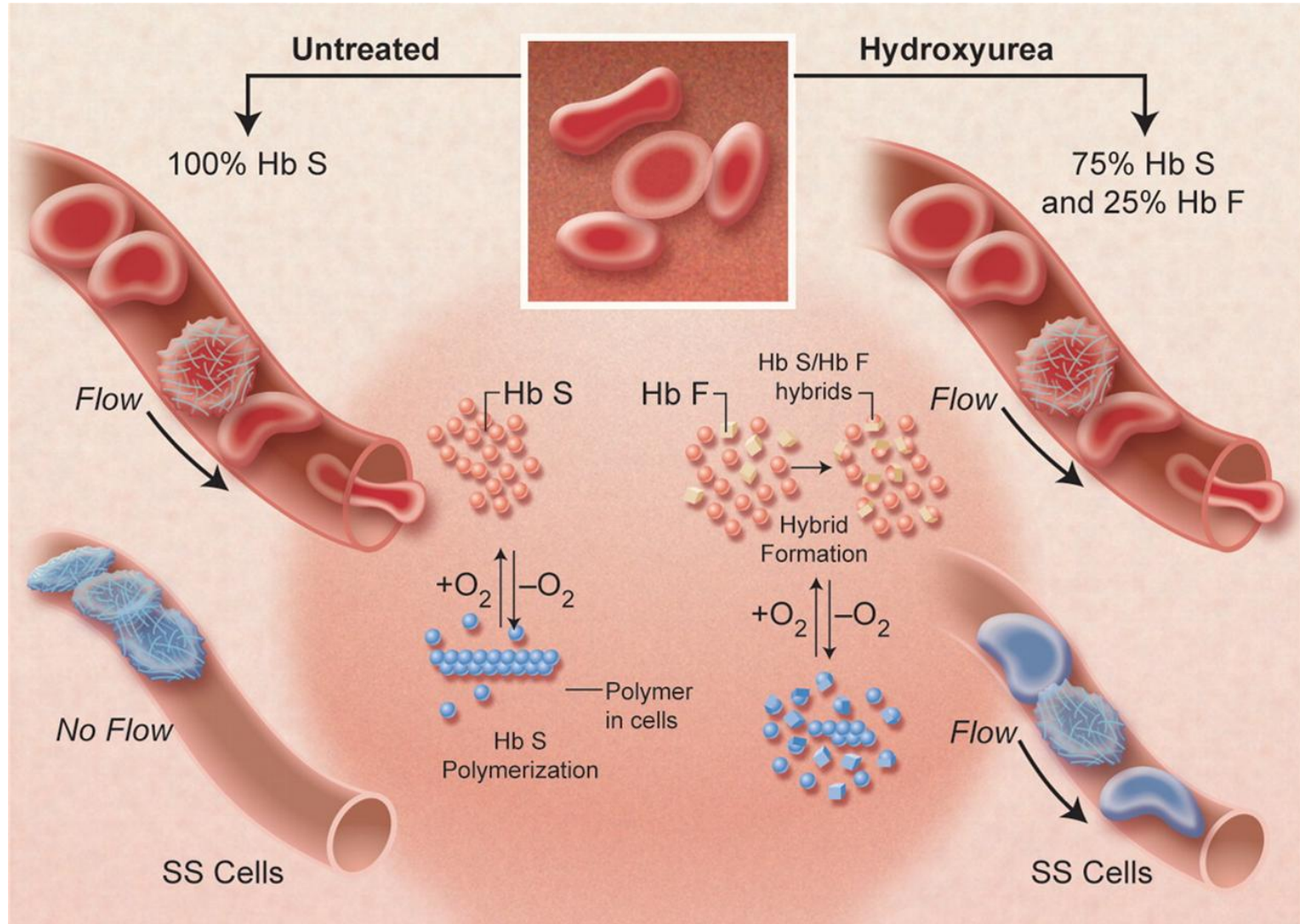
▶ **Complicações Musculoesqueléticas/pele**

- ▶ Necrose avascular
- ▶ Dactilite
- ▶ Úlceras de pernas
- ▶ Miosite/mionecrose/fasceite
- ▶ Osteomielite
- ▶ Osteopenia/osteoporose

▶ **Distúrbios de crescimento/desenvolvimento**

- ▶ Retardo crescimento

A hidroxiurea





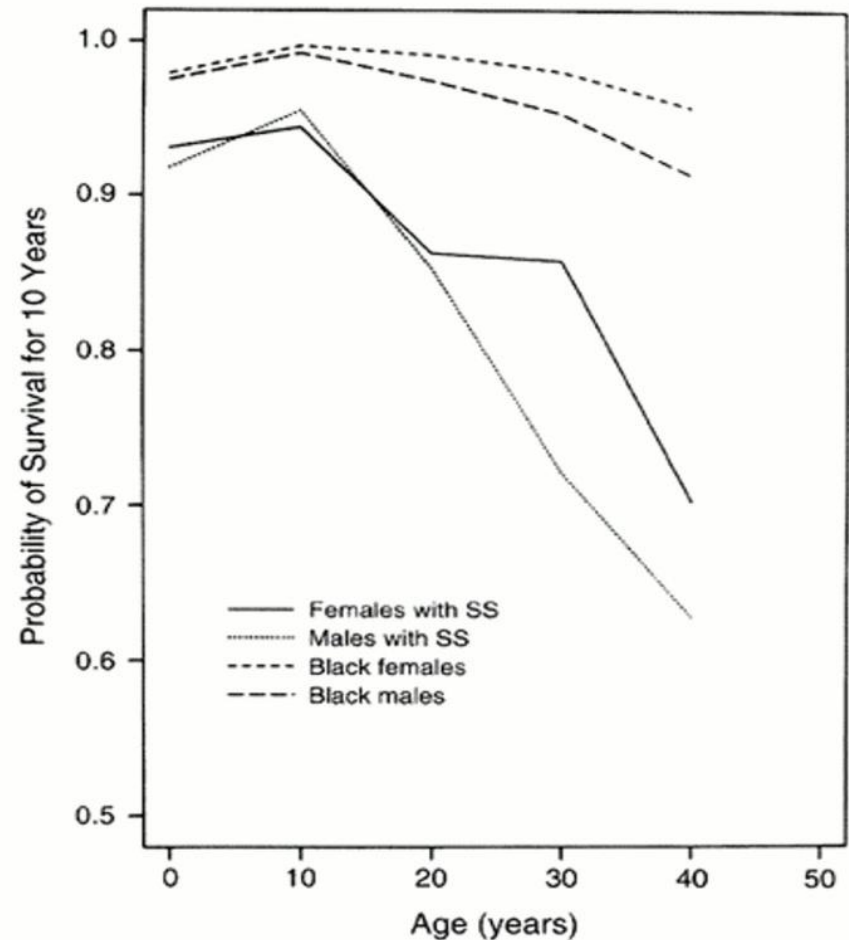
Anemia falciforme e TMO?

Sobrevida em Anemia Falciforme



- **Racional**

- Sobrevida encurtada em relação a afrodescendentes sem DF nos EUA em 25 a 30 anos.
- Primeiro caso em paciente com Leucemia Mielóide Aguda e anemia falciforme e que ficou curado de ambas as doenças!





Mortalidade por AF

Idade	Frequencia	Taxa Internação	Óbitos por 100.000 hab	
			An Falciforme	Negros sem AF
Até 9 anos	36%		225	30
10 a 39 anos	52%	600	2000	236
40 a 60 anos	10%	1000	3500	726
> 60 anos	1% (11%**)	1800	7781	4363

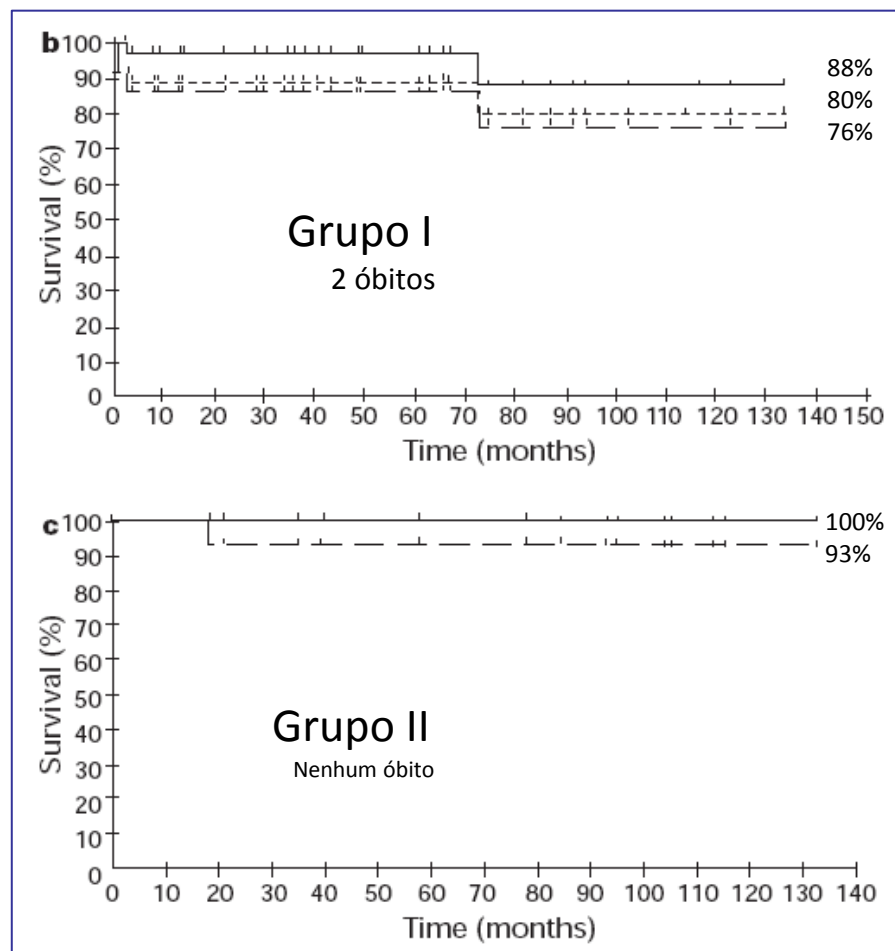
* Taxa internações / 1000 habitantes

** Negros sem AF



TMO em Anemia Falciforme

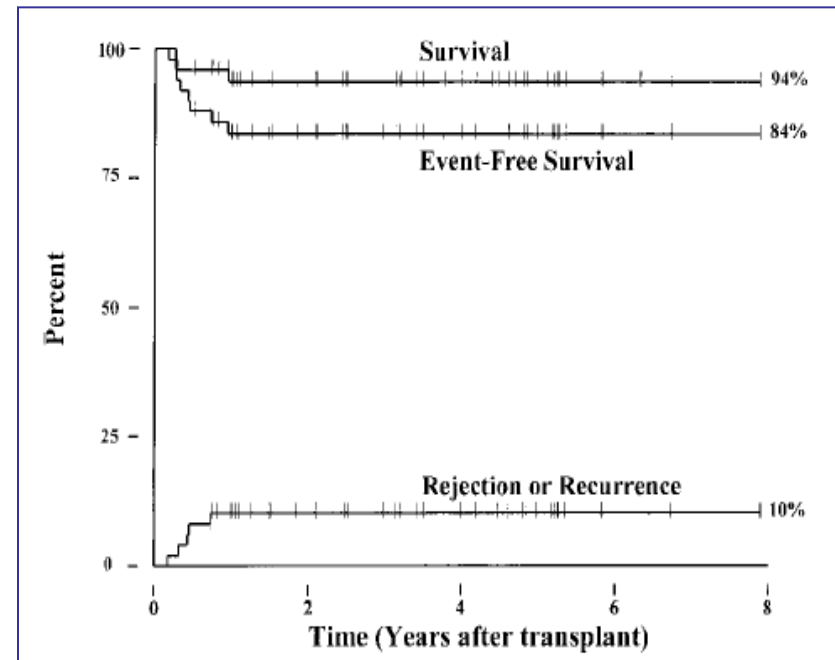
- N= 50
- Grupo I – 36 pacientes
 - AVC, STA, CVO
 - Idade med 8,6 anos (1,7 a 23 a)
- Grupo II – 14 pacientes
 - Pacientes que retornariam para seu país de origem sem condições de tratamento adequado
 - Idade med 2 anos (0,9 a 15 anos)
- Falha enxertia ou rejeição
 - 25% grupo I
 - 7% grupo II



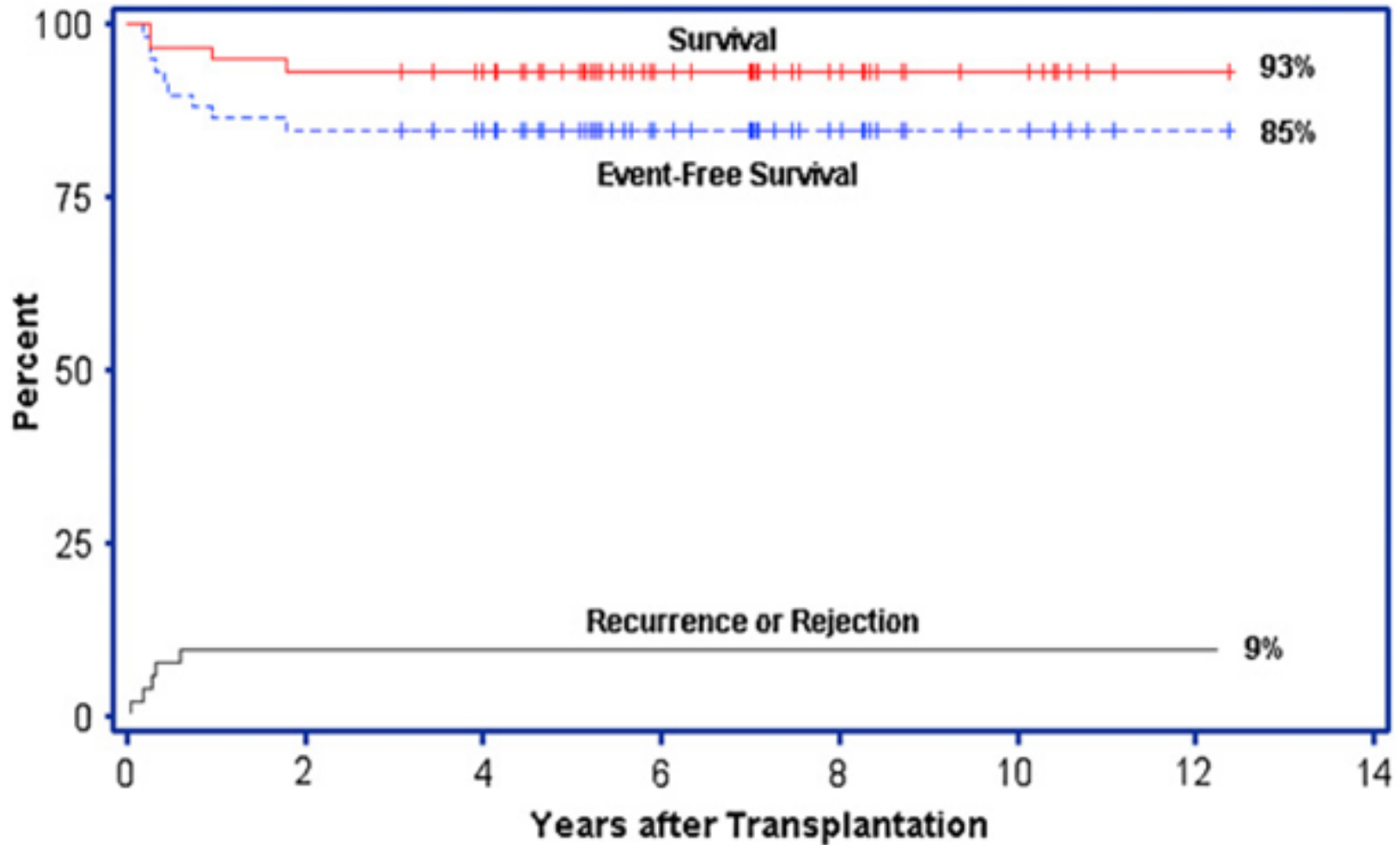


TMO em Anemia Falciforme

- N = 50 (48 SS)
- Idade med 9,9 (3,3 a 15,9)
- Indicações
 - AVC
 - STA
 - CVO
- Evolução
 - 3 óbitos
 - 1 AVC
 - 2 GVHD
- Quimerismo
 - 5 casos rejeição e recaída



TMO em Anemia Falciforme





TMO em DF: França

- N= 144 pacientes
 - 84M; 60F
- **Mediana de Idade:** 9 anos
- **Indicações**
 - Vasculopatia cerebral (89)
 - CVO frequentes (41)
 - Osteonecrose (7)
 - Aloimunização (4)
 - Hipertensão Pulmonar (1)
 - Leucemia (2)
- **Fonte CTH**
 - MO (121)
 - CB (21)
 - CTHP (1)
 - MO+CB (1)

Condicionamento: BuCy ATG

Mediana Tempo Seguimento
3.1 anos (0.2-15.5)

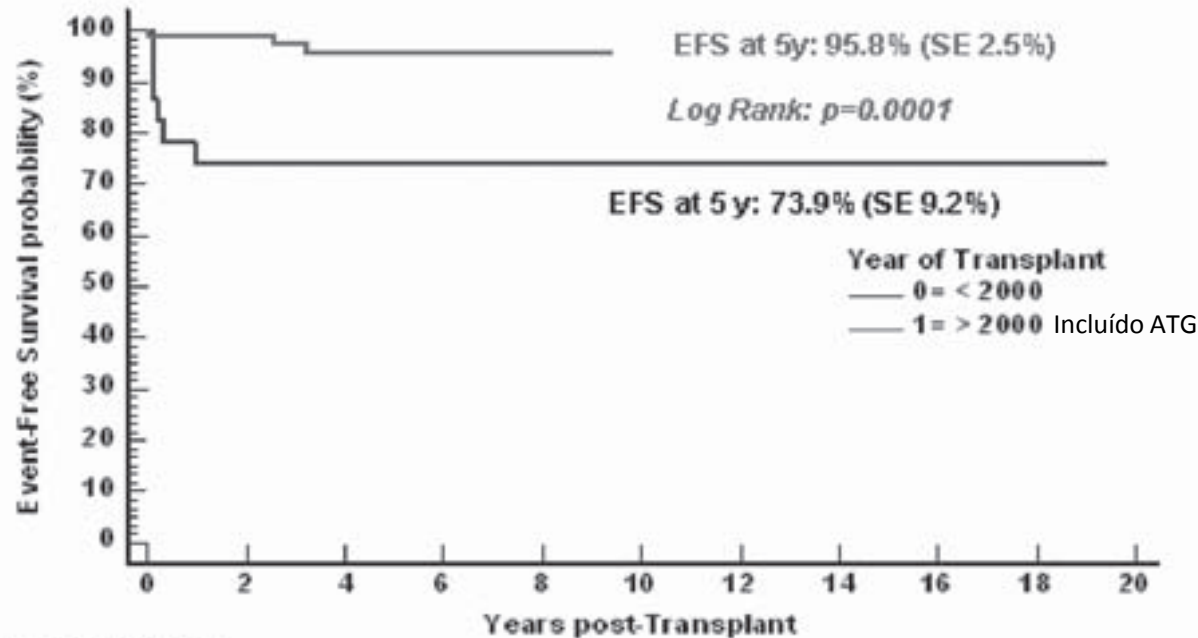


TMO em DF: França

- Resultados
 - Pega MO: 142/144 (2 cordões)
 - 1 rejeição após 3 anos
 - DECH aguda
 - \geq II em 23%
 - \geq III em 4,9%
 - DECH crônica
 - 9,7% (4 casos extensos)
- Óbitos N=6 (4,1%)
 - 4 relacionados à DECH, 1 AVCh, 1 sepsis em aplasia

TMO em DF: França

Aos 5 anos a sobrevida global é de 95%
sobrevida livre de eventos 92,2%



Number at risk

Group: 0

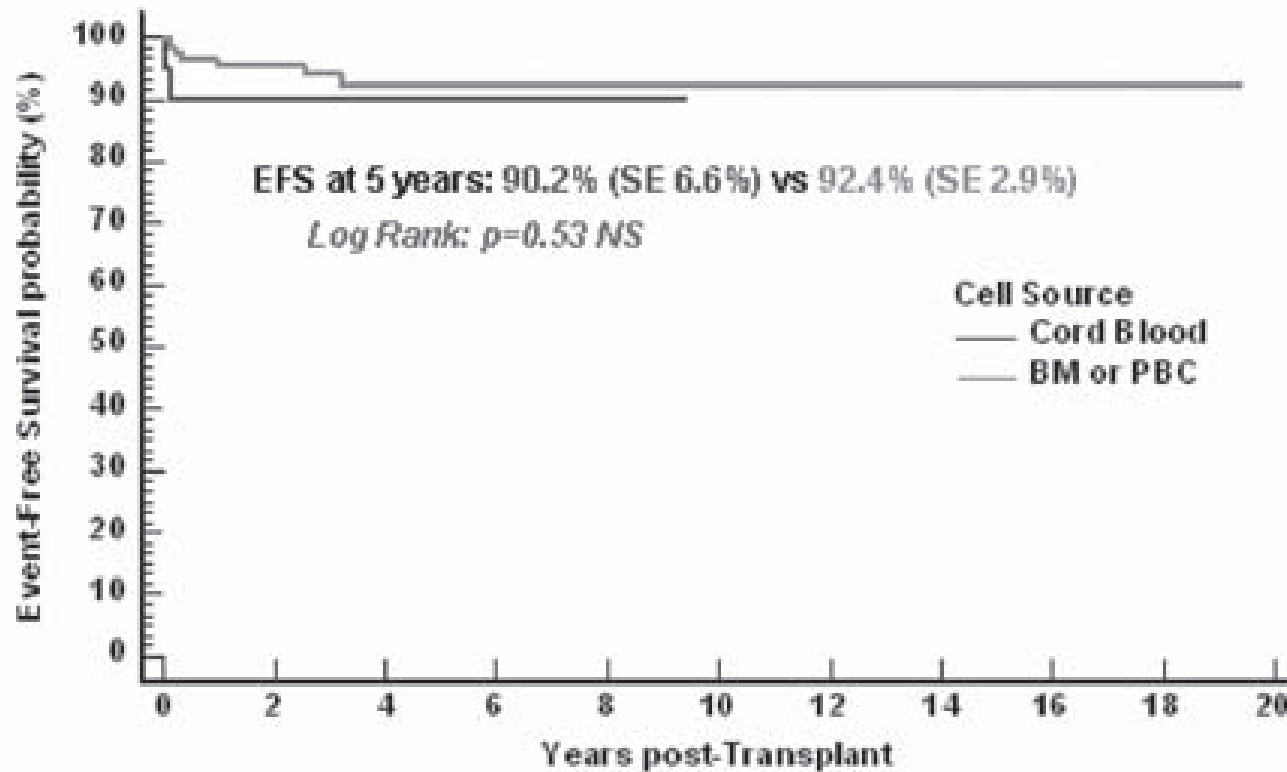
23 17 17 15 15 11 8 2 1 1 1

Group: 1

119 68 40 17 10 0 0 0 0 0 0



TMO em DF: França



Number at risk

Group: cord blood

19	14	11	5	4	0	0	0	0	0	0
----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---

Group: other

123	71	46	27	21	11	8	2	1	1	1
-----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---



Problemas antes do TMO....

- Pacientes politransfundidos
 - Sensibilizados Ag HLA
 - Sobrecarga de ferro
- Pacientes com co-morbidades
 - AVC
 - Disfunção Pulmonar
 - Disfunção Hepática
 - Hepatite
 - Fibrose
- Fatores preditivos de evolução desfavorável
 - Não há critérios globalmente aceitos até o momento
- Nem todos efeitos danosos são facilmente mensuráveis
 - Alterações de cognição



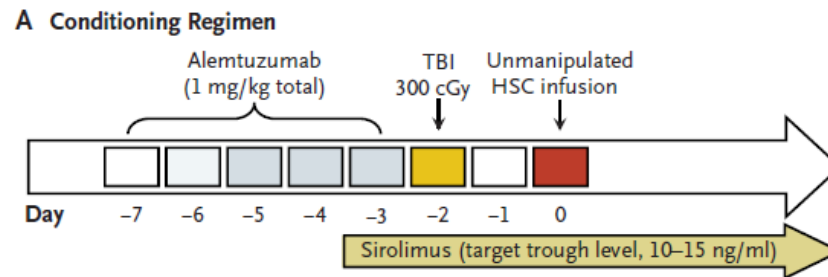
Problemas depois do TMO....

- Toxicidade aguda da quimioterapia
 - Pulmonar
 - renal
- Período de imunossupressão
 - Infecções
- Período para aquisição da tolerância
 - Doença do Enxerto versus hospedeiro
- Toxicidade Crônica da quimioterapia
 - Esterilidade
 - Neoplasias secundárias

TMO não mieloablativo

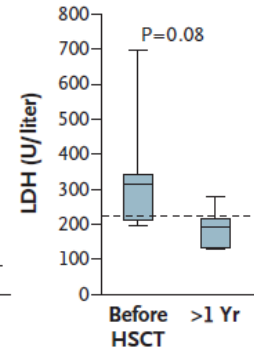
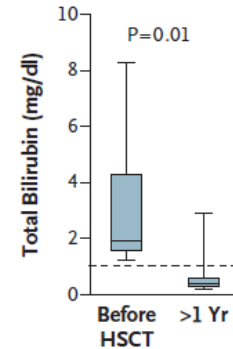
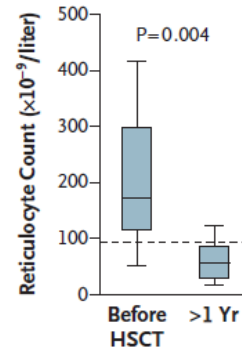
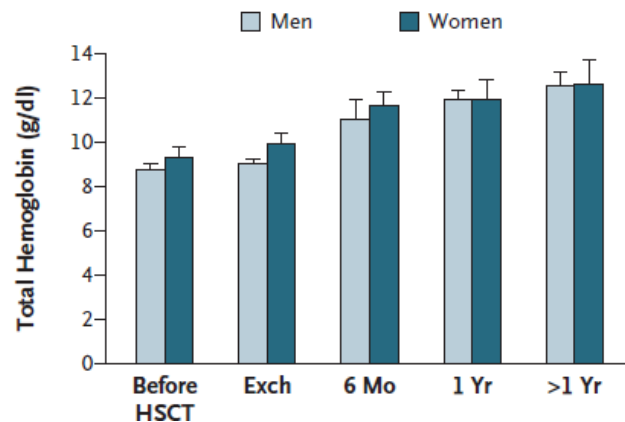
- N=10

- Mediana idade 26 a (16 a 45)
- Mediana seguimento 30 meses
- Perda enxerto 1/10



Hemoglobin S

Donor	Recipient
%	
0	0
40.5	51.6
35.2	35.2
0	45.9§
0	0
38.2	37.0
36.6	35.4
0	0
0	0
35	34.6





TMO com CTH de cordão

Cordão Relacionado

N=44 pacientes

11 doenças falciformes

Mediana Idade 5 anos

Mediana Seguimento 24 meses

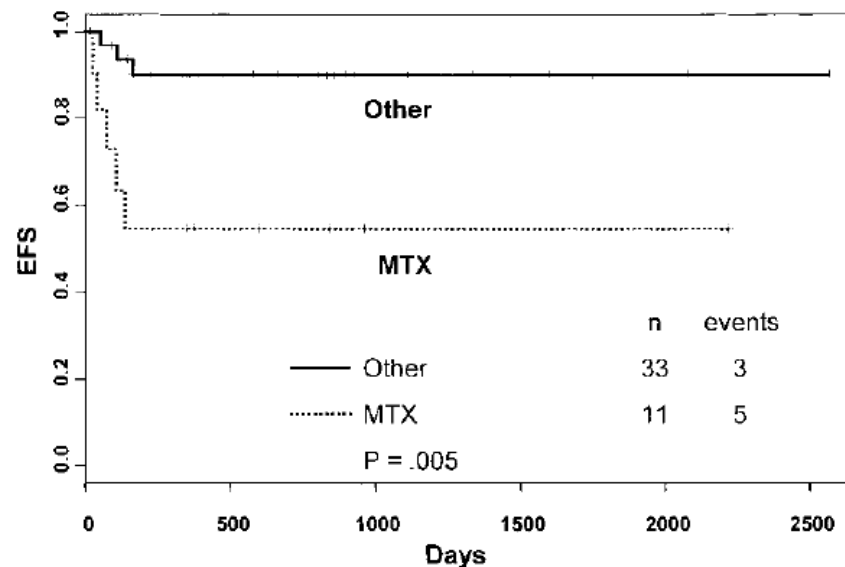
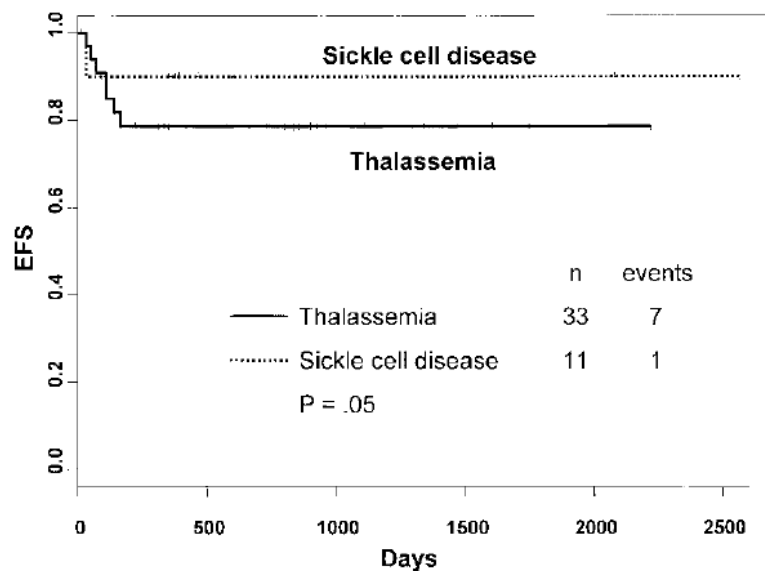
Perda do Enxerto

1 paciente com DF

7 pacientes com Talassemia

SLE: 79% Talassemia

90% Doenças Falciformes



TMO em Hemoglobinopatias



	Talassemia	Doenças Falciformes
No Brasil	485 casos	20 a 30.000 casos
Resultados TMO		
Sobrevida Global	66% (grau I a III)*	94%
Sobr livre de Doença	68% (graus I a III)**	85%
Mortalidade TMO	12 a 37% (grau III)	4 a 7%
DECH agudo e crônico	4 a 31%	10 a 22%
* Classe I – 93% **Classe II – 83%		

Indicações TMO

Protocolo Brasileiro



Órgão	Algum dos achados abaixo
Idade	Qualquer Idade
Crises Vasoclusivas	a. Duas STA nos 2 anos antes de entrar no estudo b. ≥ 3 episódios de dor intensa/ano nos 2 anos antes de entrar no estudo
SNC	a. Evento neurológico significativo (AVC ou déficit neurológico > 24hs) b. Achado neurológico c. DTC > 200 cm/seg (2x)
Dano orgânico	a. Pneumopatia falciforme graus I ou II b. Hipertensão Pulmonar c. TFG 30 a 50% do esperado d. Osteonecrose de múltiplas articulações e. Retinopatia proliferativa
Aloimunização	≥ 2 anticorpos em esquema transfusão crônica
Hidroxiurea	Redução < 50% das crises álgicas com HU ou intolerância à HU

TMO em DF no Brasil

- **N=16 pacientes**
 - 17 transplantes
- **Idade mediana 15,5 anos (7 a 39 anos)**
 - Idade mediana casos Ribeirão Preto : 20 anos
- **Tempo seguimento** mediana 23 meses (25 dias a 12 anos)
- **Indicações Principais**
 - AVC
 - Priapismo
 - Crises Vasoclusivas
 - Alosensibilização
 - DTC alterado
- **Condicionamento**
 - Fludarabina e Bussulfan 12 mg/kg (Ribeirão Preto)
 - Fludarabina e Ciclofosfamida (2 casos)
 - Bussulfan e Ciclofosfamida

TMO em DF no Brasil

	Centro	Idade	Indicação	Condicionamento	
1	HCUFMG	14	AVC + Moya-Moya	BuCy + ATG	
2	HCUFMG	33	Doença de Hodgkin	BU+FLU+CY	
3	HC-UFPR	7	AVC prévio	Bu14Cy+ATG	
4	HC-UFPR	11	AVC prévio	BU14+Cy+ ATG	
5	HC-UFPR	10	4 AVCs prévios	BU12Cy+ATG	
6	HIAE	7	Crises Vasoclusivas Repetição	BUCY+/ ATG	
7	UNICAMP	24	Crises Vasoclusivas Repetição	FluBu+ATG +2G TBI	
8	HC-FMRP	16	Síndromes Torácicas Agudas Repetição	BuCY + ATG	
9	HC-FMRP	39	Priapismo recorrente	FluCy + ATG	
10	HC-FMRP	13	AVC + MoyaMoya	FluCy+ATG	
11	HC-FMRP	27	Priapismo recorrente	FluBu12+ATG	
12	HC-FMRP	15	AVC	FluBu12+ATG	
13	HC-FMRP	34	Crises Vasoclusivas	FluBu12+ATG	
14	HC-FMRP	9	TCD alterado + alosensibilização	Bu14Cy+ATG	
15	HC-FMRP	20	Crises Vasoclusivas Repetição	FluBu12+ATG	
16	HC-FMRP	27	Crises Vasoclusivas repetição	FluBu12+ATG	

TMO em DF no Brasil

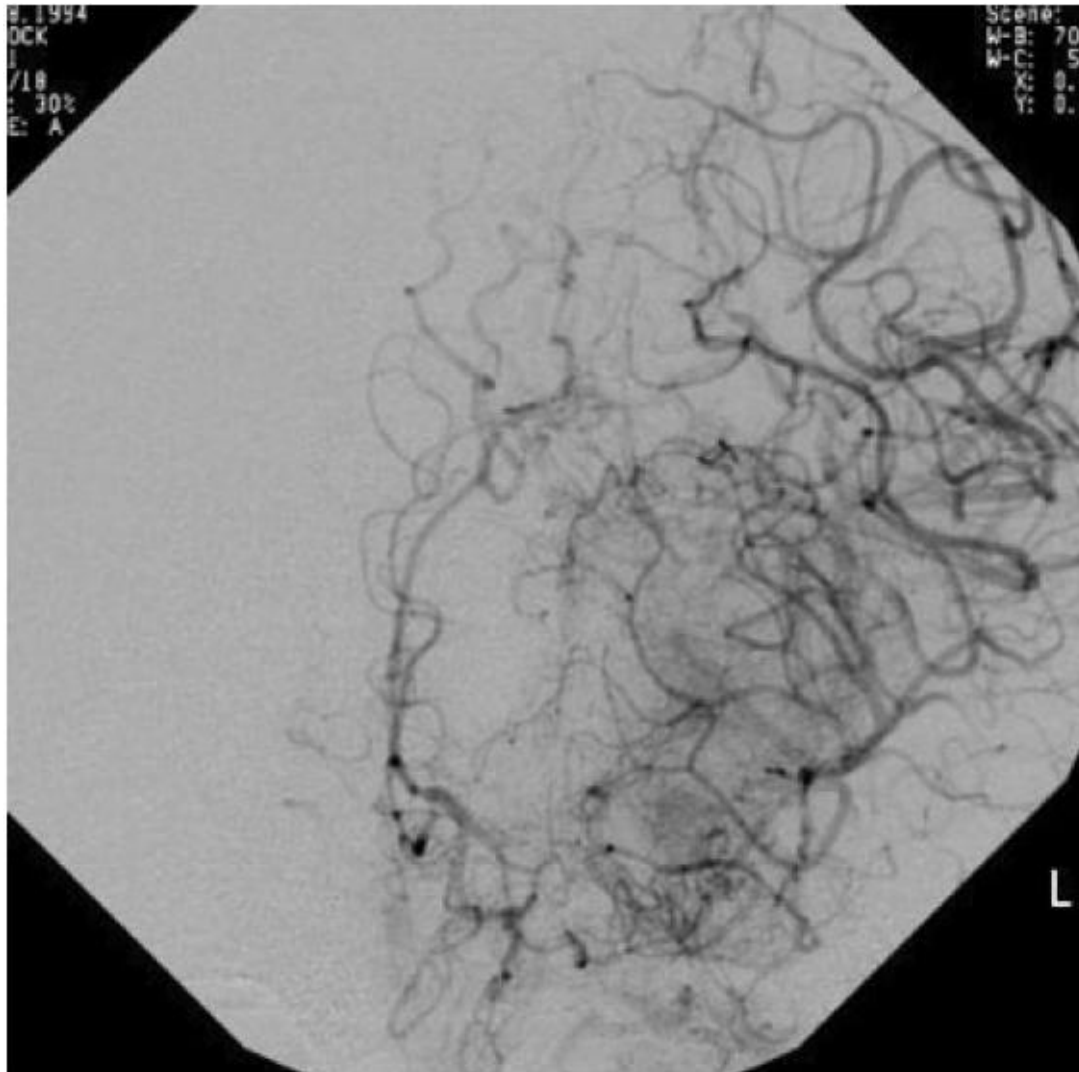
	Centro	Idade	Indicação	Vivo?	Tempo Sobrevida
1	HCUFMG	14	AVC + Moya-Moya	Sim	2283 (6,3 anos)
2	HCUFMG	33	Doença de Hodgkin	Não	43
3	HC-UFPR	7	AVC prévio	Sim	4450 (12,2 anos)
4	HC-UFPR	11	AVC prévio	Sim	749 (2,05 anos)
5	HC-UFPR	10	4 AVCs prévios	Não	84
6	HIAE	7	Crises Vasoclusivas Repetição	Sim	303
7	UNICAMP	24	Crises Vasoclusivas Repetição	Sim	176
8	HC-FMRP	16	Síndromes Torácicas Agudas Repetição	Sim	3115 (8,5 anos)
9	HC-FMRP	39	Priapismo recorrente	Sim	2270 (6,2 anos)
10	HC-FMRP	13	AVC + MoyaMoya	Não	1414 (3,9 anos)
11	HC-FMRP	27	Priapismo recorrente	Sim	1093 (2,9 anos)
12	HC-FMRP	15	AVC	Sim	632 (1 ano 8 meses)
13	HC-FMRP	34	Crises Vasoclusivas	Sim	520 (1 ano 5 meses)
14	HC-FMRP	9	TCD alterado + alosensibilização	Sim	305
15	HC-FMRP	20	Crises Vasoclusivas Repetição	Sim	294
16	HC-FMRP	27	Crises Vasoclusivas repetição	Sim	25

TMO em DF no Brasil

	Centro	Idade	Indicação	Vivo?	Tempo Sobrevida
1	HCUFMG	14	AVC + Moya-Moya	Sim	2283 (6,3 anos)
2	HCUFMG	33	Doença de Hodgkin	Não	43
3	HC-UFPR	7	AVC prévio	Sim	4450 (12,2 anos)
4	HC-UFPR	11	AVC prévio	Sim	749 (2,05 anos)
5	HC-UFPR	10	4 AVCs prévios	Não	84
6	HIAE	7	Crises Vasoclusivas Repetição	Sim	303
7	UNICAMP	24	Crises Vasoclusivas Repetição	Sim	176
8	HC-FMRP	16	Síndromes Torácicas Agudas Repetição	Sim	3115 (8,5 anos)
9	HC-FMRP	39	Priapismo recorrente	Sim	2270 (6,2 anos)
10	HC-FMRP	13	AVC + MoyaMoya	Não	1414 (3,9 anos)
11	HC-FMRP	27	Priapismo recorrente	Sim	1093 (2,9 anos)
12	HC-FMRP	15	AVC	Sim	632 (1 ano 8 meses)
13	HC-FMRP	34	Crises Vasoclusivas	Sim	520 (1 ano 5 meses)
14	HC-FMRP	9	TCD alterado + alosensibilização	Sim	305
15	HC-FMRP	20	Crises Vasoclusivas Repetição	Sim	294
16	HC-FMRP	27	Crises Vasoclusivas repetição	Sim	25



MoyaMoya





Doenças Falciformes no Brasil

- As doenças falciformes comprometem a sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes
- O TMO para DF é capaz de curar a doença
- Dados da literatura mostram resultados excelentes!
- Existem indicações precisas que devem ser consideradas.
 - Não podemos impedir o acesso a um procedimento curativo
- Precisamos continuar avançando para melhorar a qualidade de vida dos nossos pacientes!
 - Diagnóstico precoce acessível a todos
 - Seguimento em clínicas especializadas
 - Acesso Hidroxiurea universal
 - Incluir TMO como tratamento aos casos que necessitem
- O transplante deve ser realizado antes que ocorram lesões orgânicas irreversíveis

Agradecimentos

- HC-UFPR
 - Carmen Bonfim
- HC-UFMG
 - Gustavo Teixeira
- HC-Unicamp
 - Francisco Aranha
- HIAE
 - Juliana F Fernandes
- HC-FMRP
 - George N. Barros
 - Fabiano Pieroni
 - Luis Guilherme Darrigo
 - Ana Beatriz Stracieri
 - Daniela Moraes
 - Carolina de Oliveira
 - Juliana Bernardes Elias
 - **Julio Voltarelli**
 - Hemocentro FMRP
 - Ana Cristina Silva
 - Ivan Angulo

Agradecimentos

- Aos pacientes que confiaram em nós!



Proferindo a palestra: uma vida sem anemia falciforme em simpósio da AAFESP – Associação de Anemia Falciforme do Estado de São Paulo Novembro 2011

“Se eu morresse amanhã, já teria válido a pena! Nunca soube o que era viver sem dor!...”

SP, 34 anos quando fez um ano de TMO.
Atualmente 2 anos pós TMO bem, sem imunossupressão